

НОВОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

NEWS OF BIOMEDICAL SCIENCES

Научно-практический и научно-теоретический журнал

МНБ

Издается с января 2001 года
Published since January, 2001

BSM

Выходит четыре раза в год
Published quarterly

*Verba volant,
scripta manent*

2017, Т. 16, № 2

Минск

М.Н. ХОДОСОВСКИЙ, В.В. ЗИНЧУК, И.Э. ГУЛЯЙ

УЧАСТИЕ СЕРОВОДОРОДА В МЕХАНИЗМЕ ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ N1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДА НА ПЕЧЕНЬ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Механизм протективного действия N1-метилникотинамида (1-МНА) при синдроме ишемии-реперфузии печени (ИРП) остается до конца не изученным. Цель исследования – изучить роль эндогенного сероводорода в механизме защитного влияния 1-МНА при синдроме ИРП у крыс. Животных разделили на 3 группы: в 1-й группе (n=8) – моделировали ишемию (30 мин, маневр Прингла) и реперфузию (120 мин) печени; во 2-й (n=8) – за 10 мин перед ИРП крысам вводили 1-МНА (100 мг/кг), в 3-й (n=8) группе введение 1-МНА комбинировали с DL-пропаргилглицином (Sigma, 50 мг/кг, в/б) за 60 мин до ИРП. Исследовали параметры кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса (диеновые конъюгаты, основания Шиффа, α -токоферол, ретинол, активность каталазы). Установлено, что 1-МНА существенно понижал уровень продуктов перекисного окисления липидов, улучшал показатели кислородтранспортной функции крови и антиоксидантной защиты в конце реперфузионного периода. Ингибирование эндогенного синтеза сероводорода в печени с помощью DL-пропаргилглицина нивелировало данный эффект 1-МНА. Таким образом, защитный эффект 1-МНА при ишемии-реперфузии печени в большой степени опосредован свойствами эндогенного сероводорода.

Ключевые слова: гемоглобин, N1-метилникотинамид, сероводород, реперфузия, печень, прооксидантно-антиоксидантное состояние

Введение. N₁-метилникотинамид (1-МНА) является одним из главных метаболитов никотинамида, синтезируемого главным образом в печени под действием фермента никотинамид-N-метилтрансферазы (никотинамид: S-аденозилметионин метилтрансфераза; ЕС 2.1.1.1), который затем метаболизируется в N₁-метил-2-пиридон-5-карбоксамид и N₁-метил-4-пиридон-3-карбоксамид под действием клеточных оксидаз [15]. Биологические эффекты 1-МНА связывают со способностью соединения влиять на процессы микроциркуляции, внутриклеточного дыхания, обмена липидов, а также на развитие воспаления и окислительного стресса [5, 7, 15]. Показано, что 1-МНА оказывает значительный протективный эффект при моделировании синдрома ишемии-реперфузии печени (ИРП) в эксперименте [5]. Однако механизм данного действия 1-МНА при ИРП до конца не изучен.

В последние годы интенсивно исследуются физиологические эффекты эндогенного сероводорода. Как и 1-МНА, эндогенный сероводород синтезируется в печени и может выступать в качестве биологически высоко активного соединения, участвующего в механизмах межклеточной сигнализации и модулирующего активность многих проадаптивных генов [12, 18]. Установлено, что при ИРП экзогенный H₂S улучшает параметры кислородтранспортной функции (КТФ) крови, повышает активность внутриклеточных антиоксидантов, индуцирует продукцию белков теплового шока (HSP-90), подавляет апоптоз, провоспалительные факторы, что способствует уменьшению реперфузионных повреждений органа [4, 10]. Учитывая, что 1-МНА и H₂S обладают схожими физиологическими эффектами и способны оказывать положительное влияние на прооксидантно-антиоксидантный баланс и кислородсвязывающие свойства крови при ИРП [4, 5, 7, 16]. Целью настоящего исследования явилось выяснение роли эндогенного сероводорода в механизме защитного действия N₁-метилникотинамида на печень при моделировании синдрома ишемии-реперфузии у крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 24 взрослых белых крысах-самцах, массой 280–360 г, выдержанных в стандартных условиях вивария. Под комбинированным наркозом (тиопентал натрия 30 мг/кг, внутривенно (в/в), калипсол – 100 мг/кг, внутримышечно (в/м)) ишемию печени вызывали наложением сосудистого зажима на *a. hepatica propria* и *v. portae* (маневр Прингла) в течение 30 мин, реперфузионный период длился 120 мин. В конце эксперимента осуществляли забор смешанной венозной крови из правого предсердия для оценки параметров КТФ крови,

прооксидантно-антиоксидантного и функционального состояния печени. Все оперативные вмешательства осуществляли в условиях адекватной анальгезии в соответствии с нормами, принятыми этической комиссией по гуманному обращению с животными Гродненского государственного медицинского университета.

Животных разделили на 3 экспериментальные группы: в 1-й группе ($n=8$) моделировали ИРП; во 2-й группе ($n=8$) – за 10 мин перед ИРП крысам вводили N_1 -метилникотинамида хлорид (100 мг/кг, в/б) [5], в 3-й ($n=8$) – введение 1-МНА комбинировали с ингибитором цистатионин- γ -лиазы – DL-пропаргилглицином (ПАГ, Sigma, 50 мг/кг, за 60 мин до ИРП, в/б) [17]. Содержание сероводорода в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом, который основан на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором N,N -диметил- p -фенилендиамина в присутствии хлорида железа (III) [14]. Степень реперфузионного повреждения печени оценивали по активности аланин- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ) кинетическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Corma» (Польша).

Изучали следующие показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния: диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ), α -токоферол, ретинол и активность каталазы. Содержание ДК в биологическом материале определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длине волны 233 нм, типичной для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [1]. Содержание ОШ определяли по интенсивности флюоресценции хлороформного экстракта при длинах волн возбуждения и эмиссии 344 нм и 440 нм соответственно [8]. Концентрацию α -токоферола и ретинола изучали методом флюориметрического определения по интенсивности флюоресценции гексанового экстракта [6]. В качестве стандарта использовались α -токоферол и ретинол фирмы «Sigma». Каталазную активность в биологическом материале оценивали спектрофотометрическим методом, основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс [2].

На микрогазоанализаторе «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory Company) оценивали показатели КТФ крови: $p50_{\text{реал}}$, гемоглобин (Hb), метгемоглобин (MetHb), карбоксигемоглобин (HbCO), pO_2 , pCO_2 , pH, бикарбонат плазмы (HCO_3^-), общий CO_2 плазмы (TCO_2), действительный избыток оснований (ABE), стандартный избыток оснований (SBE), стандартный бикарбонат плазмы (SBC). Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателю $p50$ (pO_2 крови, соответствующее 50% насыщению ее кислородом). $p50_{\text{станд}}$ рассчитывали для стандартных условий (pH 7,4; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст. и $T = 37^\circ C$), $p50_{\text{реал}}$ рассчитывали для реальных значений этих факторов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t -критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона или Манна–Уитни в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Моделирование синдрома ИРП у крыс приводило к снижению уровня сероводорода в плазме смешанной венозной крови в конце реперфузии на 35,2% ($p < 0,01$) по отношению к исходному (рисунок 1). Инфузия 1-МНА способствовала повышению уровня H_2S в крови при ИРП, тогда как ингибирование цистатионин- γ -лиазы в условиях введения 1-МНА снижало уровень сероводорода по отношению к животным всех экспериментальных групп и контролю (рисунок 1).

Активность АЛТ и АСТ в конце реперфузионного периода у животных 1-й группы повышалась по отношению к исходному уровню в 8,5 ($p < 0,001$) и 8,3 ($p < 0,001$) раза соответственно (рисунок 2 и 3). При использовании 1-МНА в условиях ИРП (2-я группа) уровень активности АЛТ и АСТ по отношению к крысам 1-й группы в конце реперфузии снижался в 2,0 ($p < 0,001$) и 1,8 ($p < 0,001$) раза соответственно. Использование ПАГ у крыс 3-й группы нивелировало протективный эффект 1-МНА при ИРП, судя по росту активности трансаминаз крови (рисунок 2 и 3).

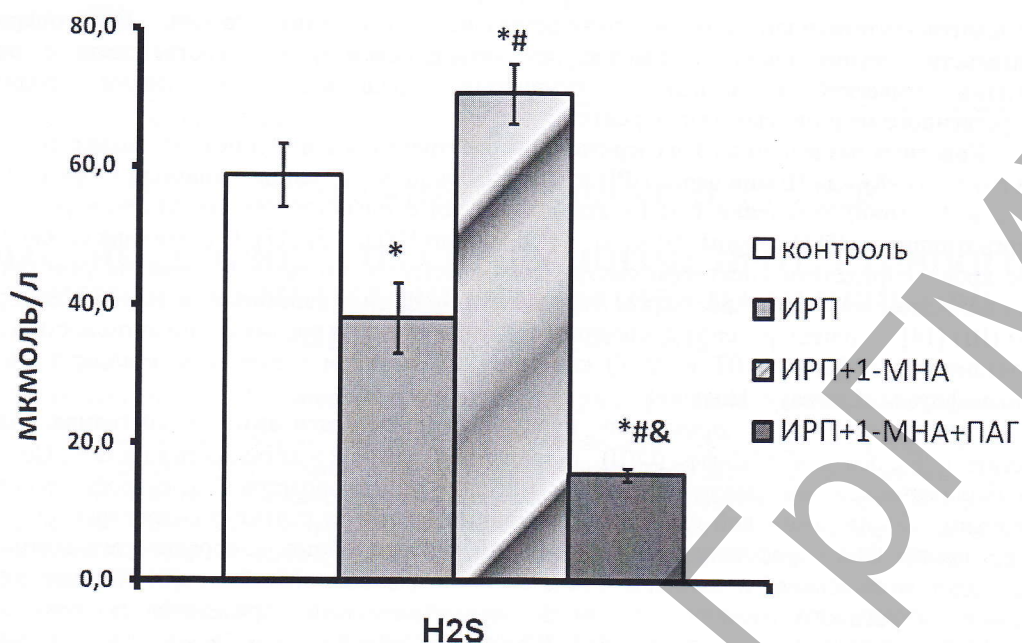


Рис. 1. Изменение уровня сероводорода (H_2S) плазмы у опытных крыс в конце реперфузионного периода, где ИРП – ишемия-реперфузия печени, 1-МНА – N_1 -метилникотинамид, ПАГ – D1-пропаргилглицин, * – достоверное отличие по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$), # – к 1-й группе (ИРП, $p < 0,05$), & – ко 2-й группе (ИРП+1-МНА, $p < 0,05$)

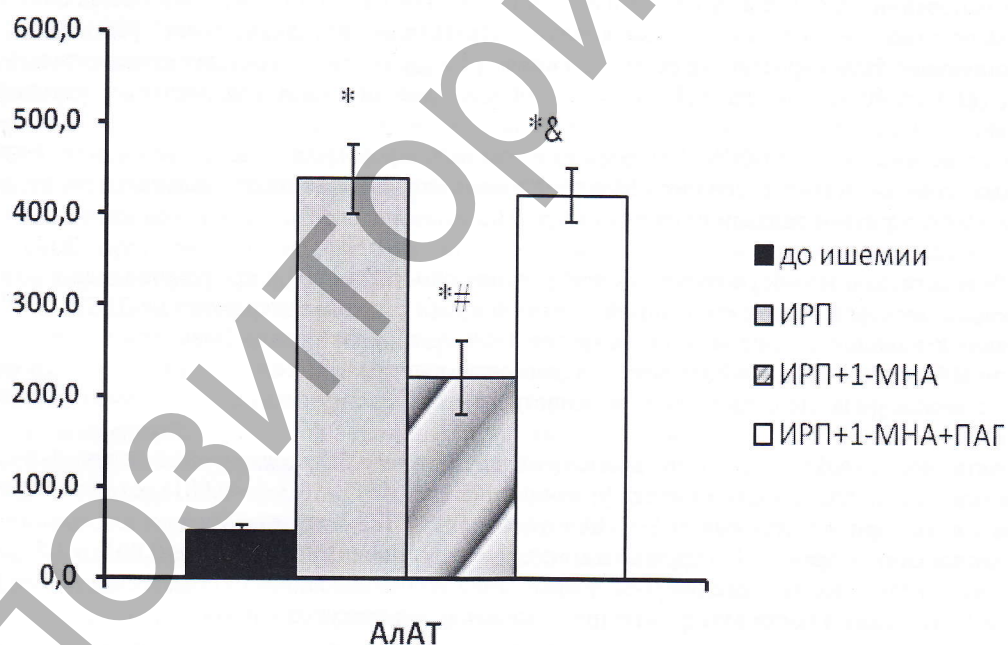


Рис. 2. Изменение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в плазме крови экспериментальных животных (ЕД/л), где ИРП – ишемия-реперфузия печени, 1-МНА – N_1 -метилникотинамид, ПАГ – D1-пропаргилглицин, * – достоверное отличие по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$), # – к 1-й группе (ИРП, $p < 0,05$), & – ко 2-й группе (ИРП+1-МНА, $p < 0,05$)

Выявлено, что у крыс 1-й группы моделирование ИРП приводило к повышению содержания продуктов ПОЛ, истощению антиоксидантов (токоферол, ретинол), снижению активности каталазы в крови (табл. 1).

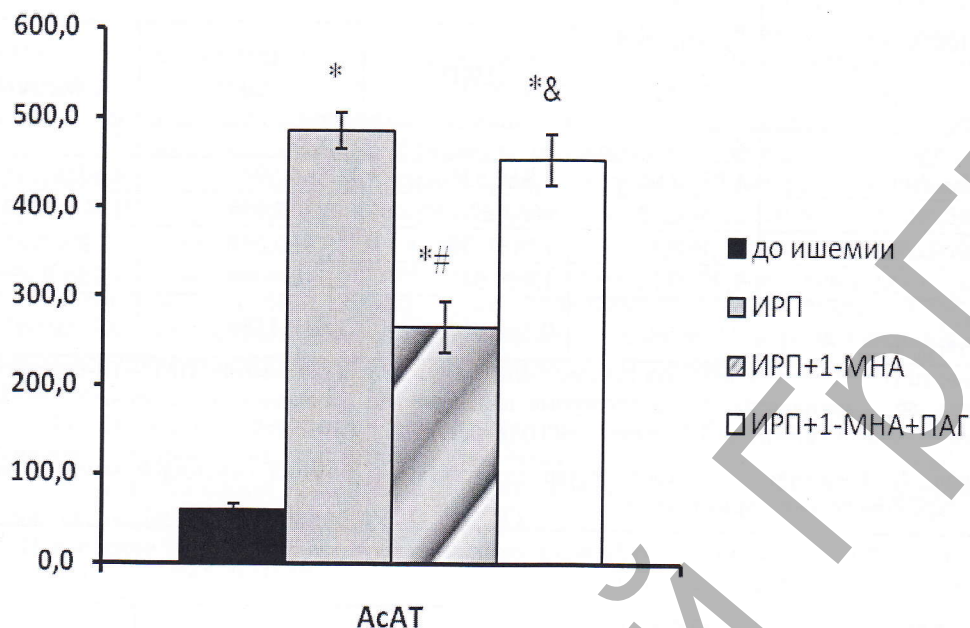


Рис. 3. Изменение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови у крыс (ЕД/л), где ИРП – ишемия-реперфузия печени, 1-МНА – N₁-метилникотинамид, ПАГ – D1-пропаргилглицин, * – достоверное отличие по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$), # – к 1-й группе (ИРП, $p < 0,05$), & – ко 2-й группе (ИРП+1-МНА, $p < 0,05$)

В группе животных, получавших 1-МНА (2-я группа), наблюдалось улучшение большинства исследуемых параметров. Так, у крыс 2-й группы в конце реперфузии уровень ДК и ОШ в плазме смешанной венозной крови по отношению к животным из 1-й группы снижался на 60,5% ($p < 0,001$) и 72,1% ($p < 0,001$) соответственно. Одновременно улучшались изучаемые параметры антиоксидантной системы у крыс, получавших 1-МНА, по отношению к животным 1-й группы. Так, в конце реперфузии уровни α -токоферола и ретинола у животных 2-й группы по отношению к крысам 1-й группы повышались на 9,6% ($p < 0,05$) и 16,1% ($p < 0,05$) соответственно. Применение 1-МНА в условиях ингибирования синтеза сероводорода с помощью ПАГ (3-я группа) ухудшало параметры прооксидантно-антиоксидантного состояния при ИРП (табл. 1). Так, уровень продуктов ПОЛ в плазме крови в конце реперфузионного периода повышался: ДК – в 3,1 раза ($p < 0,001$), ОШ – в 3,7 раза ($p < 0,001$); активность каталазы эритроцитов уменьшалась в 3,4 раза ($p < 0,001$) по отношению к крысам из 2-й группы. Содержание α -токоферола и ретинола плазмы в 3-й группе по отношению к исходному уровню понижалось на 18,5% ($p < 0,01$) и 36,8% ($p < 0,001$) соответственно (табл. 1).

Изменения параметров КТФ крови представлены в таблице 2. Установлено, что в конце реперфузионного периода у животных 1-й группы наблюдалось уменьшение СГК крови (судя по увеличению показателю $p50_{\text{реал}}$), снижение показателей pH, ABE, SBE и SBC. Введение опытным животным 1-МНА перед ИРП (2-я группа) способствовало улучшению отдельных параметров КТФ крови, таких как $p50_{\text{реал}}$, pH и SBE (табл. 2). Так, показатель $p50_{\text{реал}}$ у крыс 2-й группы в конце реперфузии был меньше, чем у крыс 1-й группы на 7,6% ($p < 0,05$).

Применение 1-МНА в условиях ингибирования синтеза сероводорода (3-я группа) нивелировало защитные эффекты 1-МНА на параметры КТФ крови после ишемии. Так, показатель $p50_{\text{реал}}$ у крыс 3-й группы в конце реперфузии по отношению к животным 1-й группы достоверно не изменялся (табл. 2).

Табл. 1. Изменение параметров прооксидантно-антиоксидантного состояния при ишемии-реперфузии печени в смешанной венозной крови у опытных крыс ($M \pm m$)

Показатель	До ишемии	120 минут реперфузии		
		ИРП	ИРП + 1-МНА	ИРП + 1-МНА+ПАГ
n	8	8	8	8
ДК _{пл} , $\Delta E_{233}/\text{мл}$	$1,03 \pm 0,06$	$3,8 \pm 0,55^*$	$1,5 \pm 0,09^{* \#}$	$4,67 \pm 0,34^*$
ОШ _{пл} , ЕД/мл	$22,58 \pm 3,2$	$165,6 \pm 20,3^*$	$46,2 \pm 7,9^{* \#}$	$168,7 \pm 26,3^*$
Токоферол _{пл} , мМ/л	$21,1 \pm 0,33$	$17,1 \pm 0,35^*$	$18,7 \pm 0,2^{* \#}$	$17,2 \pm 0,3^*$
Ретинол _{пл} , мкМ/л	$2,77 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,04^*$	$2,1 \pm 0,07^{* \#}$	$1,75 \pm 0,05^*$
Каталаза _{эр} , ммоль/л*Г _{Нб} *с	$0,9 \pm 0,09$	$0,5 \pm 0,01^*$	$1,6 \pm 0,15^{* \#}$	$0,47 \pm 0,09^*$

Примечание: ИРП – ишемия-реперфузия печени, 1-МНА – N₁-метилникотинамид, ПАГ – DI-пропаргилглицин, пл – плазма, эр – эритроциты, * – достоверные изменения по отношению к значению до ишемии, # – достоверное отличие от животных 1-й группы (ИРП) ($p < 0,05$).

Табл. 2. Изменение параметров кислородтранспортной функции смешанной венозной крови при ишемии-реперфузии печени у крыс ($M \pm m$)

Показатель	До ишемии	120 минут реперфузии		
		ИРП	ИРП + 1-МНА	ИРП + 1-МНА+ПАГ
n	8	8	8	8
p50 _{реал} , мм рт. ст.	$36,9 \pm 1,5$	$43,5 \pm 1,1^*$	$40,2 \pm 1,0^{\#}$	$45,34 \pm 0,96^*$
p50 _{станд} , мм рт. ст.	$33,7 \pm 1,2$	$33,2 \pm 1,4$	$34,3 \pm 1,2$	$37,91 \pm 0,81^{* \#}$
Hb, г/л	$119,5 \pm 5,4$	$126,5 \pm 12,4$	$126,6 \pm 4,6$	$145,1 \pm 8,65^*$
MetHb, г/л	$0,48 \pm 0,12$	$0,5 \pm 0,21$	$0,41 \pm 0,07$	$1,29 \pm 0,2^*$
СОНб, г/л	$0,65 \pm 0,37$	$0,9 \pm 0,49$	$0,31 \pm 0,14$	0
pO ₂ , мм рт. ст.	$34,8 \pm 1,5$	$42,9 \pm 6,6$	$35,75 \pm 3,1$	$40,0 \pm 2,69$
pH, ед.	$7,32 \pm 0,02$	$7,17 \pm 0,04^*$	$7,25 \pm 0,03^{\#}$	$7,216 \pm 0,035^*$
pCO ₂ , мм рт. ст.	$62,7 \pm 2,2$	$74,5 \pm 8,4$	$73,3 \pm 4,1^*$	$96,41 \pm 7,7^*$
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	$32,3 \pm 0,6$	$27,0 \pm 1,8^*$	$29,9 \pm 1,5$	$38,2 \pm 0,61^{* \#}$
TCO ₂ , ммоль/л	$34,2 \pm 0,6$	$29,3 \pm 2,0^*$	$32,2 \pm 1,5$	$41,53 \pm 0,45^{* \#}$
ABE, ммоль/л	$5,2 \pm 0,7$	$-2,43 \pm 1,7^*$	$0,98 \pm 1,85^*$	$7,63 \pm 0,61^{* \#}$
SBE, ммоль/л	$5,93 \pm 0,73$	$-1,65 \pm 1,98^*$	$1,96 \pm 1,91^{\#}$	$10,6 \pm 0,67^{* \#}$
SBC, ммоль/л	$27,78 \pm 0,52$	$21,8 \pm 1,43^*$	$24,2 \pm 1,47^*$	$28,19 \pm 1,19^{\#}$

Примечание: ИРП – ишемия-реперфузия печени, 1-МНА – N₁-метилникотинамид, ПАГ – DI-пропаргилглицин, * – достоверные изменения по отношению к значению до ишемии, # – достоверное отличие от животных 1-й группы (ИРП) ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования показывают, что использование 1-МНА перед ИРП значительно улучшало прооксидантно-антиоксидантное состояние у опытных животных, тогда как применение ингибитора эндогенного синтеза H₂S приводило к снижению данного протективного эффекта. Одновременно у крыс 3-й группы снижалось СГК крови (судя по изменениям показателя p50_{реал}). Известно, что 1-МНА способен путем изменения эндогенной продукции сиртуина-1 улучшать редокс-состояние гепатоцитов и стабилизировать прооксидантно-антиоксидантное состояние [15]. Показано, что под влиянием 1-МНА в эндотелии увеличивается продукция простагличина, а также улучшаются реологические свойства крови [7]. Кроме того, 1-МНА обладает значительным противовоспалительным эффектом при моделировании токсического гепатита у мышей [9], что может быть весьма ценным при ИРП.

Как и 1-МНА, H₂S вызывает вазодилатацию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, легко вступает в реакцию с активными формами кислорода и азота, восстанавливает активность ферментов

благодаря сульфидратации, влияет на редокс-состояние митохондрий [3, 18]. Учитывая, что основным местом синтеза 1-МНА и H_2S является печень, не исключено, что при ИРП процессы образования этих метаболитов нарушаются, усугубляя микроциркуляторные и метаболические расстройства. По-видимому, 1-МНА частично реализует свой протективный эффект при ИРП за счет повышения/восстановления активности цистатионин- γ -лиазы печени и физиологических эффектов сероводорода. Эндогенный сероводород быстро захватывается металлсодержащими протеинами и метаболизируется в митохондриях клеток [3]. Показано, что H_2S способствует улучшению работы митохондрий, поддержанию процессов окислительного фосфорилирования, препятствует индуцированному ионами кальция высвобождению цитохрома С и апоптозу, снижает генерацию свободных радикалов кислорода в дыхательной цепи, что предотвращает развитие окислительного стресса в печени [11, 13]. Изменение кислородсвязывающих свойств крови в наших экспериментах свидетельствует о важной роли H_2S в R/T-конформационных переходах гемоглобина при окислительном стрессе, вызванном синдромом ишемии-реперфузии печени у крыс.

Таким образом, защитный эффект N_1 -метилникотинамида на параметры КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса в условиях моделирования синдрома ишемии-реперфузии печени в большой степени опосредован свойствами эндогенного сероводорода.

Выводы

1. Ингибирование фермента эндогенного синтеза H_2S (цистатионин- γ -лиазы) при моделировании синдрома ишемии-реперфузии печени у крыс в условиях инфузии N_1 -метилникотинамида блокирует защитный эффект препарата на степень реперфузионного повреждения органа (судя по активности АЛТ и АСТ).

2. Повышение эндогенной продукции сероводорода обуславливает антиоксидантный эффект N_1 -метилникотинамида при ишемии-реперфузии печени, что препятствует развитию окислительного стресса.

3. Эндогенный сероводород принимает важное участие в модификации кислородсвязывающих свойств крови при коррекции реперфузионных повреждений печени с помощью N_1 -метилникотинамида.

Литература:

- [1]. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара А.Ф. // Лаб. дело. 1988. № 2. С. 60–64.
- [2]. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
- [3]. Улащик В.С. // Здравоохранение. 2012. № 1. С. 42–48.
- [4]. Ходосовский М.Н. // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. С. 698–704.
- [5]. Ходосовский М.Н., Зинчук В.В., Хлопицкий С. // Эксперим. и клин. фармакол. 2010. Т. 73, № 4. С. 11–13.
- [6]. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. // Лаб. дело. 1984. № 6. С. 362–365.
- [7]. Chlopicki S., Swies J., Mogielnicki A. et al. // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. P. 230–239.
- [8]. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. // Anal. Biochem. 1973. Vol. 52. P. 1–9.
- [9]. Jakubowski A., Sternak M., Jablonski K. et al. // Int. Immunopharmacol. 2016. Vol. 31. P. 98–104.
- [10]. Jha S., Calvert J.W., Duranski M.R. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 295. P. H801–H806.
- [11]. Kang K., Zhao M., Jiang H. et al. // Liver Transpl. 2009. Vol. 15. P. 1306–1314.
- [12]. Kimura H. // Exp. Physiol. 2011. Vol. 96. P. 833–835.
- [13]. Mani S., Cao W., Wu L., Wang R. // Nitric Oxide. 2014. Vol. 41. P. 62–71.
- [14]. Norris E.J., Culbertson C.R., Narasimhan S., Clemens M.G. // Shock. 2011. Vol. 36. P. 242–250.
- [15]. Pissios P. // Trends Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 28. P. 340–353.
- [16]. Shimada S., Fukai M., Wakayama K. et al. // Surg. Today. 2015. Vol. 45. P. 892–903.
- [17]. Tan G., Pan S., Li J. et al. // PLoS One. 2011. Vol. 6. e25943.
- [18]. Wang R. // Antioxid. Redox Signal. 2003. Vol. 5. P. 493–501.

Поступила в редакцию: 18.09.2017 г.

THE INVOLVEMENT OF HYDROGEN SULFIDE IN N₁-METHYLNICOTINAMIDE PROTECTIVE EFFECT DURING HEPATIC ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary

The mechanism of N₁-methylnicotinamide (NMNA) protection from hepatic ischemia-reperfusion (HIR) injuries remains unclear. The aim was to elicit the role of endogenous hydrogen sulfide in NMNA protective effect during HIR in rats. Animals were divided into 3 groups: 1st (n=8) – HIR: hepatic ischemia (30 min, m. Pringle) and reperfusion (120 min); in 2nd group (n=8) NMNA (100 mg/kg) was admin 10 min before HIR; in 3rd group (n=8) rats were handled like in 2nd group, but inhibitor of cystathionine-γ-lyase (DL-propargylglycine, 50 mg/kg, i.p.) was added 1hr before HIR. The parameters of blood oxygen, pro/antioxidant balance (conjugated diens, Schiff bases, α-tocopherol, retinol, catalase activity) were detected. It was found that NMNA significantly decreased the level of lipid peroxidation products, improved parameters of bloos oxygen and antioxidant system at the end of reperfusion. The inhibition of endogenous hydrogen sulfide synthesis by DL-propargylglycine significantly reduced this protective effect of NMNA. Thus, protective effect of NMNA during hepatic ischemia-reperfusion is largely mediated by endogenous hydrogen sulfide.

Key words: hemoglobin, N₁-methylnicotinamide, hydrogen sulfide, reperfusion, liver, prooxidant-antioxidant status.